

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

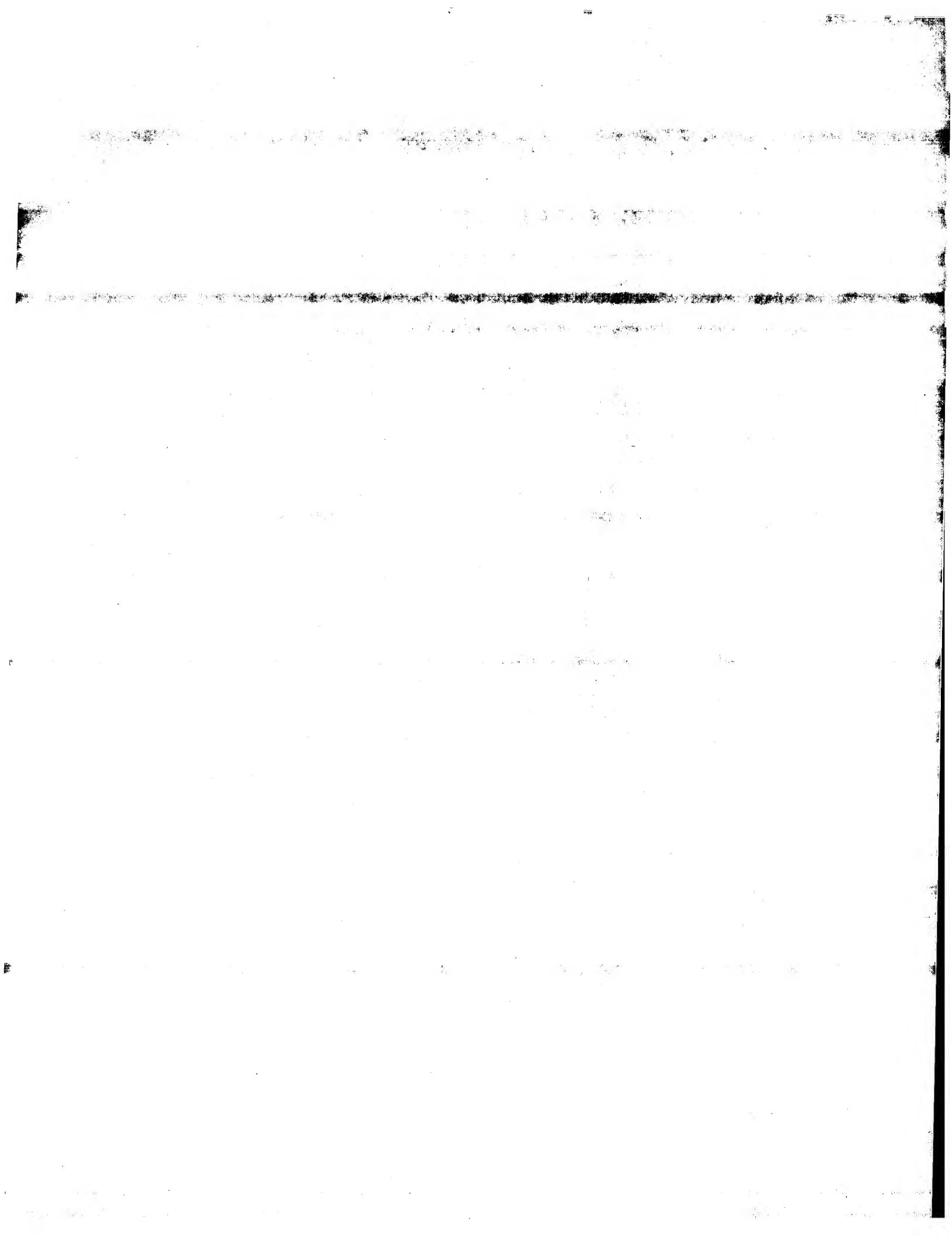
Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problems Mailbox.**





Europäisches Patentamt

European Patent Office

Office européen des brevets

⑪ Veröffentlichungsnummer:

EP 0 320 433

A2

⑫

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

⑬ Anmeldenummer: 88730268.5

⑮ Int. Cl.: A 61 K 49/00
A 61 B 8/08

⑭ Anmeldetag: 02.12.88

⑯ Priorität: 02.12.87 DE 3741201

⑰ Veröffentlichungstag der Anmeldung:
14.06.89 Patentblatt 89/24

⑲ Benannte Vertragsstaaten: ES GR

⑮ Anmelder: SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT Berlin
und Bergkamen
Müllerstrasse 170/178 Postfach 65 03 11
D-1000 Berlin 65 (DE)

⑯ Erfinder: Schlieff, Reinhard, Dr.
Neue Strasse 21
D-1000 Berlin 37 (DE)

⑰ Vertreter: Malkowski, Michael, Dipl.-Ing. Dr.
Xantener Strasse 10
D-1000 Berlin 15 (DE)

⑳ Ultraschall- oder Stoßwellenarbeitsverfahren und Mittel zu dessen Durchführung.

㉑ Die Erfindung betrifft ein Stoßwellen- oder Ultraschallarbeitsverfahren bei dem mittels Stoßwellen- oder Ultraschallzeugern Stoßwellen oder Ultraschall in einem Medium erzeugt werden, in dem eine Wirkung erzielt werden soll, wobei diesem Medium ein Mittel zugesetzt wird, welches Mikrobläschen enthält oder erzeugt, die eine Wirkungsverstärkung der Stoßwellen oder des Ultraschalls herbeiführen und Mittel zur Durchführung des Verfahrens, wobei diese Mittel auch zur gezielten Zerstörung biologischer Gewebe mit Ultraschall und Stoßwellen verwendet werden können.

EP 0 320 433 A2

Beschreibung**Ultraschall- oder Stoßwellenarbeitsverfahren und Mittel zu dessen Durchführung**

Die Erfindung betrifft ein Verfahren nach dem Oberbegriff des Patentanspruchs 1 und Mittel zur Durchführung des Verfahrens.

Ein wichtiges Anwendungsgebiet der Ultraschalltechnik ist die zerstörungsreine Materialprüfung. H. O. Richter beschreibt in: Taschenbuch Akustik - Berlin: Verlag Technik 1984 die Ultraschallmaterialprüfung und in diesem Bericht wird die Kopplungstechnik, d. h. die Ankopplung des Ultraschallschwingers an den Prüfling erläutert.

In der Zeitschrift "ULTRASONICS" July 1985 S. 170-172 wird ein Verfahren beschrieben, mit dem eine Glasplatte mittels eines Ultraschallfeldes in Wasser gereinigt wird. Im Wasser werden Luftblasen durch Ultraschall erzeugt, deren Durchmesser größer ist als der der Luftblasen, die durch die Grundfrequenz (25 kHz) des eingestrahlten Ultraschallfeldes erzeugt werden. Die erste Harmonische (47,2 kHz) des eingestrahlten Ultraschallfeldes wirkt als Oberflächenwelle auf die Grenzfläche Wasser/Luft der Luftblasen ein und erzeugt Tochter-Mikro-Bubbles, deren Durchmesser kleiner ist als der der Mikro-Bubbles, die von der ersten Harmonischen allein erzeugt werden. Mit diesem Bläschenystem wurde eine Entfernung des Beschichtungsmaterials auf der Glasplatte durchgeführt. Bei diesem Verfahren müssen hochenergetische Ultraschallfelder eingestrahlt werden, die nicht für alle Materialien verträglich sind.

Der vorliegenden Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, zur Verbesserung der Ultraschallarbeitsverfahren ein spezielles Verfahren und Mittel zur Durchführung dieses Verfahrens zur Verfügung zu stellen, mit denen gute Ergebnisse mit geringerem Energieeinsatz als bei bekannten Verfahren und insbesondere unter Verwendung von Stoßwellen erzielbar sind.

Erfindungsgemäß wird diese Aufgabe durch die technische Lehre des Inhalts des Patentanspruchs 1 in Verbindung mit den angegebenen Mitteln gelöst.

Dem Medium, in dem die gewünschte Arbeit durchgeführt oder eine vorbestimmte Wirkung erzielt werden soll, werden die Mikrobläschen erzeugenden oder enthaltenden Mittel appliziert, wodurch die Wirkung eingestrahlter Stoßwellen oder Ultraschallfelder synergistisch verbessert wird. Gleiche Effekte werden mit geringer eingestrahlter Energie erreicht. Bei gleicher Energie ergeben sich größere Effekte.

Bei Ultraschalleinstrahlung ist es besonders vorteilhaft, die Mikrobläschengröße so einzustellen, daß deren Resonanzfrequenz im Frequenzbereich des Ultraschalls liegt.

Bei dem Arbeitsverfahren werden die Stoßwellen oder das Ultraschallfeld durch fokusierende Erzeuger in das Medium abgestrahlt, in welches die Mikro-Bubbles enthaltenden oder erzeugenden Mittel eingebracht werden.

Stoßwellen oder Ultraschallfelder werden in einen vorbestimmten Bereich mit Vorteil von Erzeugern aus unterschiedlichen Richtungen eingestrahlt. Es

ist ferner vorgesehen, den oder die Erzeuger der Stoßwellen oder Ultraschallfelder um den Fokus herum zu verschieben.

Von besonderer Bedeutung ist die verstärkende Wirkung bei Oberflächenbehandlungen von Werkstücken wie Oberflächenvergütung und dergl. mittels Stoßwellen oder Ultraschall. Ein weiteres Anwendungsgebiet ist die Stoßwellen- oder Ultraschallreinigung, bei der die Stoßwellen oder Ultraschallenergie über den Boden und über die Wände einer Reinigungswanne oder über eingehängte Erzeuger in die Reinigungsflüssigkeit abgestrahlt wird. Das Reinigungsgut kann in Körben oder Trommeln und bei großen Anlagen durch ein Transportsystem in die Reinigungsflüssigkeit gebracht werden. Durch den erfindungsgemäßen Einsatz des Mikrobläschen enthaltenden oder erzeugenden Mittels können die Reinigungszeiten ganz erheblich verkürzt werden und es werden außerordentlich porensaubere Oberflächen erzielt.

Das erfindungsgemäße Verfahren kann auch bei der Desintegration Anwendung finden, die den Einsatz von Stoßwellen oder Leistungsultraschall zur Extraktion, Dispergierung (Emulgierung, Homogenisierung) und für andere Prozesse umfaßt. Mit diesem Verfahren können Mikro-Organismen wie Bakterien, Viren und Pilze aufgeschlossen werden. Es können Inhaltsstoffe aus pflanzlichem und tierischem Material extrahiert werden. Schwer lösliche Substanzen können in Flüssigkeiten emulgiert werden und feste unlösliche Stoffe können in Feinstverteilung in Flüssigkeiten dispergiert werden. Ferner können chemische und biologische Reaktionen beschleunigt und Proben für mikroskopische und elektronenmikroskopische Untersuchungen aufbereitet werden.

Bei der Extraktion kann die Kavitation zu einer Zell- oder Stoffzerstörung und zur Dispersion der suspendierten Festkörper in Verbindung mit erhöhtem Massentransport durch eine akustische Strömung führen. Durch das erfindungsgemäße Verfahren werden erhöhte Extraktionsraten bei der Extraktion von Zucker aus Zuckerrüben, bei der Hopfenextraktion, bei der Proteinfällung, beim Bierbrauprozess, bei der Ölgewinnung aus Ölsamen und aus Fisch und bei der Extraktion von Alkaloiden aus pflanzlichen Materialien und bei der Auslaugung von Erzen erzielt.

Ferner können bei der Dispergierung Feststoffpartikel (ebenso Flüssigkeit) durch Stoßwellen- oder Ultraschallenergie in einen anderen Träger dispergiert werden. Dies ermöglicht die Herstellung feinstster Farbverteilung in Lösungen, vereinfacht die Herstellung von pharmazeutischen Produkten und vereinfacht auch die Aufspaltung von Zellulosefasern.

Ein vorteilhaftes Einsatzgebiet des erfindungsgemäßen Verfahrens umfaßt die Emulgierung zur Herstellung von Mischprodukten, beispielsweise Margarinerohstoff. Auch in der kosmetischen Industrie kann das Verfahren eingesetzt werden.

Das erfindungsgemäße Verfahren ist auch für eine Stoßwellen oder Ultraschallanwendung in der Textil- und Papierindustrie geeignet. Insbesondere kann eine Vorbehandlung von Zellulosefasern oder von zellulosehaltigen Stoffen mit Stoßwellen oder Ultraschall unter Verwendung der Mikrobläschen enthaltenden oder erzeugenden Mittel vorgenommen werden. Ein weiteres Einsatzgebiet ist die Entschäumung in industriellen Prozessen und in Kläranlagen. Insbesondere kann die für einen Umweltschutz bedeutungsvolle Abwasserbehandlung verbessert werden.

In vorteilhafter Weise können

1. eine Suspension mit Mikrobläschen bestehend aus Mikropartikeln aus einer grenzflächenaktiven Substanz in einem flüssigen Träger oder

2. eine Suspension mit Mikrobläschen bestehend aus Mikropartikeln aus einem nicht grenzflächenaktiven Feststoff in einem flüssigen Träger oder

3. eine Suspension mit Mikrobläschen bestehend aus Mikropartikeln aus einer Mischung aus mindestens einer grenzflächenaktiven Substanz mit einem nicht grenzflächenaktiven Feststoff in einem flüssigen Träger für das Stoßwellen- oder Ultraschallarbeitsverfahren Verwendung finden.

Einige dieser erfindungsgemäß verwendeten Mittel werden in den EP-OS 122 624 und 123 235 beschrieben.

Mit Vorteil kann das verwendete Mittel Mikropartikel enthalten, die als grenzflächenaktive Substanz Lecithine, Polyoxyethylenfettsäureester, Glycerinpolyethylenglykolrizinoleat, Polyoxyethylenpolyoxypropyl-Polymeren, Saccharoseester, Xyloglyceride, gesättigte oder ungesättigte (C4-C20)-Fettalkohole, gesättigte oder ungesättigte (C4-C20)-Fettsäuren oder deren Salze, Mono-, Di- und Triglyceride, Fettsäureester als Mikropartikel. Ferner ist es möglich, daß das Mittel Mikropartikel enthält, die als grenzflächenaktiven Stoff Sojaölsaccharoseglycerid oder Polyethylenglykolsorbitanmonostearat enthalten.

Mit besonderem Vorteil können als Mikropartikel Magnesiumstearat, Ascorbylpalmitat, Saccharose-monopalmitat, Saccharosemonostearat, Saccharoseditstearat oder Butylstearat als grenzflächenaktive Substanzen im Mittel enthalten sein.

Die Suspension mit Mikrobläschen enthält die grenzflächenaktive Substanz in einer Konzentration von 0,001 bis 5 Gewichtsprozenten, vorzugsweise von 0,04 bis 1 Gewichtsprozent.

Als nicht grenzflächenaktive Feststoffe kann das Mittel mit Vorzug Cyclodextrine, Monosaccharide, Disaccharide, Trisaccharide, Polyole oder anorganische oder organische Salze mit einer Konzentration von 2 bis 50 Gewichtsprozenten, vorzugsweise von 9 bis 40 Gewichtsprozenten enthalten. Das Mittel kann ferner Mikropartikel enthalten, die als nicht grenzflächenaktiven Feststoff Dextrose, Maltose, Galactose, Lactose oder α-Cyclodextrin in einer Konzentration von 2 bis 5 Gewichtsprozenten, vorzugsweise 9 bis 40 Gewichtsprozenten, enthalten.

Als geeignete anorganische oder organische Salze sind Natriumchlorid, Natriumcitrat, Natriumacetat oder Natriumtartrat zu nennen.

Mit Vorteil kann das verwendete Mittel als flüssigen Träger Wasser, Elektrolytlösung, wäßrige Lösung von ein- oder mehrwertigen Alkoholen oder Polyetheralkoholen oder wäßrige Lösung eines Mono- oder Disaccharids oder Ringer-Lösung oder Tyrode-Lösung oder eine wäßrige Lösung von Maltose, Dextrose, Lactose oder Galactose enthalten. Mit besonderem Vorteil kann der flüssige Träger Glycerin, Polyethylenglycol oder Propylenglykolmethylether enthalten.

Als flüssiger Träger kann aber auch eine Kochsalzlösung in dem Mittel enthalten sein.

Überraschenderweise wurde weiter gefunden, daß ein erfindungsgemäß verwendetes Mittel, welches Mikropartikel aus Maltose, Dextrose, Lactose oder Galactose in einem flüssigen Träger der Wasser, eine physiologische Elektrolytlösung wie 0,9 %ige wäßrige Natriumchloridlösung, Ringer-Lösung oder Tyrode-Lösung oder eine wäßrige Lösung von Maltose, Dextrose, Lactose oder Galaktose sein kann, enthält, ohne Zusatz von viskositätserhöhenden Stoffen wie beispielsweise Propylenglykol eine gute Wirkungsverstärkung bei den Stoßwellen- und Ultraschallarbeitsverfahren ermöglicht.

Derartige, erfindungsgemäß verwendete Mittel werden in der EP-OS 131 540 beschrieben.

Dabei kann das erfindungsgemäß benutzte Mittel Mikropartikel aus Lactose in bis zu 25 %iger (Gewichtsprozent) wäßriger Lactose-Lösung enthalten. Insbesondere können die erfindungsgemäß verwendeten Mittel auch Mikropartikel aus Galaktose in bis zu 20 %iger wäßriger Galaktose-Lösung oder Mikropartikel aus Galaktose in Wasser enthalten.

Ferner ist vorgesehen, daß das Mittel Mikropartikel einer Mischung von Butylstearat und Galactose in Wasser oder eine Mischung von Sojaölsaccharoseglycerid und Galactose in Wasser oder Polyethylenglycolsorbitanmonostearat und Galactose in physiologischer Kochsalzlösung oder Ölsäure und Galactose in physiologischer Kochsalzlösung enthält.

Es liegt ferner im Rahmen der Erfindung, daß ein erfindungsgemäß verwendetes Mittel eine flüssige Lösung mit Mikrobläschen ist, bestehend aus der Mischung von 0,01 bis 10 Gewichtsprozenten eines Tensides oder Tensidgemisches mit einer wäßrigen oder mit Wasser mischbaren Trägerflüssigkeit und der Mischung von 0,5 bis 50 Gewichtsprozenten einer viskositätserhöhenden Substanz oder eines Substanzgemisches in einer wäßrigen oder mit Wasser mischbaren Trägerflüssigkeit, wobei beide Mischungen getrennt oder vereinigt vorliegen.

Mit besonderem Vorteil kann ein Mittel für das Stoßwellen- und Ultraschallarbeitsverfahren benutzt werden, bestehend aus einer Mischung von 0,01 bis 10 Gewichtsprozenten eines Tensides oder Tensidgemisches in einer wäßrigen oder mit Wasser mischbaren Trägerflüssigkeit, die 0,05 bis 5 Gewichtsprozenten eines physiologisch verträglich carbonsauren Salzes enthält und der Mischung von 0,5 bis 50 Gewichtsprozenten einer viskositätserhöhenden Substanz oder eines Substanzgemisches mit

THIS PAGE BLANK (USPTO)

einer wässrigen oder mit Wasser mischbaren Trägerflüssigkeit, die dem carbonsauren Salz äquivalente Menge physiologisch verträglicher Säure enthält.

Als carbonsaures Salz findet besonders Natriumhydrogencarbonat und Kaliumhydrogencarbonat Anwendung. Als Säuren sind besonders Milchsäure, Zitronensäure und Brenztraubensäure zu nennen.

Derartig erfundungsgemäß verwendete Mittel werden in der EP-PS 0077 752 beschrieben.

Als Tenside sind sowohl ionogene als auch nichtionogene Tenside, die gleichzeitig auch viskositätserhörend wirken können, geeignet. Als nichtionogene Tenside seien genannt: Lecithine, Lecithinfaktionen und deren Abwandlungsprodukte, Polyoxyethylenfettsäureester wie Polyoxyethylenfettalkoholäther, polyoxyethylierte Sorbitanfettsäureester, Glycerin-polyethylenglykoloxystearat, Glycerinpolyethylenglykolrhizinoleat, ethoxylierte Sojastearine, ethoxylierte Rizinusöle und deren hydrierte Derivate, Cholesterin, Polyoxyethylenpolyoxypropyl-Polymere, wobei Polyoxyethylenfettsäurestearate und Polyoxyethylenpolyoxypropyl-Polymer mit dem Molgewicht 6800-8975, 13300 und 16250 bevorzugt sind.

Als ionogene Tenside kommen in Frage: Quartärne Ammoniumbase, Natriumlaurylsulfat, Natriumdiacilsulfosuccinat.

Als viskositätserhörende Substanzen kommen in Frage Mono- oder Polysaccharide wie Glucose, Lävulose, Galactose, Lactose, Sorbit, Mannit, Xylit, Saccharose oder Dextrane, Cyclodextrine, Hydroxyethylstärke und Polyole. Als Polyole werden verwendet Glycerin, Polyglykole, Inulin und 1,2-Propandiol. Zur Viskositäterhöhung können weiterhin benutzt werden Proteine, proteinähnliche Stoffe, Aminosäuren oder Blutersatzstoffe wie beispielsweise Plasmaproteine, Gelatine, Oxypolygelatine und Gelatinederivate oder deren Gemische.

Die Konzentration dieser genannten Stoffe in der Lösung kann 0,5 bis 50 Gewichtsprozente betragen; wobei die Höchstkonzentration auch vom gelösten Stoff abhängt. So können beispielsweise Glucose oder Lactose mit einer Konzentration von 0,5 bis 50 Gewichtsprozenten verwendet werden, wogegen Gelatine eine bevorzugte Konzentration von 0,5 bis 2 Gewichtsprozenten hat. Die Oxypolygelatine wird bevorzugt mit einer Konzentration von 0,5 bis 10 Gewichtsprozenten eingesetzt.

Man kann auch Tenside verwenden, die gleichzeitig viskositätserhörend wirken wie beispielsweise Polyoxyethylenpolyoxypropyl-Polymere mit dem Molekulargewicht von 4750 bis 16250.

In diesem Fall beträgt die Konzentration der Tenside mit viskositätserhörender Wirkung 1 bis 20 Gewichtsprozenten, vorzugsweise 3 bis 10 Gewichtsprozenten. Das Tensid oder Tensidgemisch wird vorzugsweise in Gegenwart des viskositätserhörenden Stoffes oder Stoffgemische in einer Trägerflüssigkeit gelöst.

Als Trägerflüssigkeit können Wasser oder wässrige Lösungen, mit Wasser mischbare ein- oder mehrwertige Alkohole, Ringerlösung, Tyrodelösung oder die wässrigen Lösungen von Natriumchlorid, Calciumchlorid, Natriumhydrogencarbonat, Natriumcitrat, Natriumacetat oder Natriumtartrat oder Salzlösun-

gen, wie sie üblicherweise als Infusionslösungen verwendet werden, oder deren Gemische verwendet werden.

Überraschenderweise hat sich gezeigt, daß es insbesondere vorteilhaft ist, zur Zerstörung biologischer Gewebe unter Verwendung des erfundungsgemäßen Verfahrens dem Bereich des zu zerstörenden Gewebes mindestens eines der vorstehend aufgeführten Mittel zu applizieren.

Dabei ist es besonders vorteilhaft, dem Bereich des zu zerstörenden Gewebes Mikrobläschen zu applizieren, die eine koalescente widerstandsfähige Oberflächenmembran aufwiesen, in der eine Anzahl nicht toxischer und nicht antigener organische Moleküle angeordnet sind, die ein Gas einer ausgewählten Zusammensetzung enthalten, wobei der Durchmesser der Mikrobläschen einen Durchmesser nicht größer als 300 Micron und nicht kleiner als 0,5 Micron ist. Insbesondere weisen die Moleküle der Oberflächenmembran einen hydrophilen und einen hydrophoben Abschnitt auf, wobei deren hydrophiler Abschnitt radial von der Mitte eines Mikrobläschen fortgerichtet ist. Mit besonderem Vorteil wird eine Oberflächenmembran für die Mikrobläschen verwendet, die aus einer gellierbaren Zusammensetzung, insbesondere Gelantine besteht. Derartige, erfundungsgemäß verwendete Mikrobläschen werden in der US-PS 42 76 885 beschrieben.

In der EP 0 284 802 wird eine Zerstörung von biologischen Zellen insbesondere Tumoren beschrieben, bei der die Zellen mit Metallpartikeln markiert und einer Stoßwellen und/oder Ultraschallapplikation ausgesetzt werden. Diese Mikropartikel werden durch die Ultraschall- oder Stoßwellenenergie derart beaufschlagt, daß sie schrot- oder schrapnellartig zur Zerstörung des Gewebes beitragen.

Gemäß weiterer Erfindung sollen für die Therapie von Tumorgewebe und/oder Tumorzellen oder andersartiger pathologischer Gewebezellen mit Stoßwellen oder Ultraschallwellen Mittel zur Verfügung gestellt werden, die einen synergistischen Effekt ausüben.

Überraschend wurde gefunden, daß alle im vorstehenden aufgeführten Mittel ausgezeichnete Ergebnisse bei der Stoßwellen und Ultraschalltherapie pathologischer Gewebe, insbesondere Tumore ermöglichen.

Werden Mikrobläschen, die eine koalescente widerstandsfähige Oberflächenmembran aufweisen, in der eine Anzahl nicht toxischer und nicht antigener organischer Moleküle angeordnet sind, verwendet, so wird in vorteilhafter Weise die Möglichkeit gegeben, zur gezielten Anwendung dieser Mikrobläschen den Durchmesser im Bereich von 300 Micron bis 0,05 Micron einzustellen. Hierdurch besteht die Möglichkeit, gezielt diese Mikrobläschen bestimmten Körperregionen zu applizieren. Durch den Durchmesser der Bläschen wird festgelegt, in welche Gewebeteile diese Bläschen eindringen können und in welche nicht. Von besonderem Vorteil ist die Verwendung von Mikrobläschen, deren Oberflächenmembran aus einer gellierbaren Zusammensetzung, insbesondere Gelatine besteht.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Ausführungsbeispiele:**Beispiel 1:**

In einem Wasserbad, welches mit einem Funkentladungsstoßwellenerzeuger versehen ist, werden in einem Probengefäß in Gelantine eingebettete Leukämiezellen eingebracht. Das Probengefäß wird dann in den zweiten Brennpunkt des Elipsoids gebracht und den Stoßwellen (250 Pulse) ausgesetzt.

Beispiel 2:

In analoger Weise werden eine gleiche Anzahl (wie in Beispiel 1 genannt) von in Gelantine eingebettete Leukämiezellen und einer Suspension aus Galactose-Mikropartikel und Mikrobläschen in einer 20%iger wässrigen Galactoselösung in das Probengefäß eingebracht und ebenfalls 250 Pulsen von Stoßwellen ausgesetzt.

Anschließend werden mittels eines Zellzählapparates (Fluoreszensverfahren) die nach der Stoßwellenbehandlung noch vorhandenen intakten Zellen der Beispiele 1 und 2 gezählt. Dabei wurde festgestellt, daß 0% der ursprünglich vorhandenen Zellen des Beispiels 1 und 15% der Zellen des Beispiels 2 zerstört worden sind.

Patentansprüche

1. Arbeitsverfahren bei dem Stoßwellen oder ein Ultraschallfeld in ein Medium eingestrahlit werden, in dem eine vorbestimmte Wirkung erzielt werden soll,
dadurch gekennzeichnet, daß

1. dem Medium ein Mikrobläschen enthaltendes und/oder erzeugendes Mittel mit oder ohne Mikropartikel zugesetzt wird,
und

2. daß die Größe der Mikrobläschen und der Frequenzbereich des Ultraschallfeldes so aufeinander abgestimmt werden, daß die Resonanzfrequenz der Mikrobläschen im Frequenzbereich des Ultraschallfeldes liegt.

2. Verfahren nach Anspruch 1,
dadurch gekennzeichnet, daß
3. die Stoßwellen oder das Ultraschallfeld auf einen vorbestimmten Bereich fokussiert werden.

3. Verfahren nach Anspruch 2,
dadurch gekennzeichnet, daß
3.1 in den vorbestimmten Bereich die Stoßwellen oder das Ultraschallfeld von Erzeugern aus unterschiedlichen Richtungen eingestrahlit werden.

4. Verfahren nach Anpruch 2,
dadurch gekennzeichnet, daß
3.2 der oder die Erzeuger der Stoßwellen oder des Ultraschallfeldes um den Fokus

herum verschwenkt werden.
5. Mittel zur Durchführung des Verfahrens nach mindestens einem der Ansprüche 1 - 4
gekennzeichnet durch
eine Suspension mit Mikrobläschen bestehend aus Mikropartikeln aus einer grenzflächenaktiven Substanz in einem flüssigen Träger.
6. Mittel zur Durchführung des Verfahrens nach mindestens einem der Ansprüche 1 - 4
gekennzeichnet durch
eine Suspension mit Mikrobläschen aus einem nicht grenzflächenaktiven Feststoff in einem flüssigen Träger.
7. Mittel zur Durchführung des Verfahrens nach mindestens einem der Ansprüche 1 - 4
gekennzeichnet durch
eine Suspension mit Mikrobläschen bestehend aus Mikropartikeln aus einer Mischung aus mindestens einer grenzflächenaktiven Substanz mit einem nicht grenzflächenaktiven Feststoff in einem flüssigen Träger.
8. Mittel nach einem der Ansprüche 5 oder 7,
enthaltend
als grenzflächenaktive Substanz lecithine, Polyoxyethylenfettsäureester, Glycerinpolyethylen-glykolirizinoleat, Polyoxyethylenpolyoxypropyl-Polymer, Saccharoseester, Xyloglyceride, gesättigte oder ungesättigte (C4-C20)-Fettkohole, gesättigte oder ungesättigte (C4-C20)-Fettsäuren oder deren Salze, Mono-, Di- und Triglyceride, Fettsäureester, Sojaölsaccharoseglycerid oder Polyethylenglykolsorbit-anmonostearat als Mikropartikel in einer Konzentration von 0,001 bis 10 Gewichtsprozenten, vorzugsweise 0,04 bis 1 Gewichtsprozent.
9. Mittel nach Anspruch 5 oder 7,
enthaltend
als grenzflächenaktive Substanz Magnesiumstearat, Ascorbylpalmitat, Saccharosemonopalmitat, Saccharosemonostearat, Saccharosedistearat oder Butylstearat in einer Konzentration von 0,001 bis 10 Gewichtsprozenten, vorzugsweise 0,04 bis 1 Gewichtsprozent.
10. Mittel nach Anspruch 6 oder 7,
enthaltend
als nicht grenzflächenaktiven Feststoff Cyclodextrine, Monosaccharide, Disaccharide, Trisaccharide, Polyole oder anorganische oder organische Salze mit einer Konzentration von 2 bis 50 Gewichtsprozenten, vorzugsweise von 9 bis 40 Gewichtsprozenten.
11. Mittel nach Anspruch 6 oder 7,
enthaltend
als nicht grenzflächenaktiven Feststoff Galactose, Dextrose, Maltose, Lactose oder α-Cyclodextrin in einer Konzentration von 2 bis 50 Gewichtsprozenten, vorzugsweise von 9 bis 40 Gewichtsprozenten.
12. Mittel nach einem der Ansprüche 5 - 7,
enthaltend
als flüssigen Träger, der physiologisch verträglich ist, Wasser, physiologische Electrolytlösung, wässrige Lösung von ein- oder mehrwertigen Alkoholen oder Polyetheralkoholen oder der wässrigen Lösung eines Mono- oder Disac-

THIS PAGE BLANK (USPTO)

charides.		den Substanz oder eines Substanzgemisches mit einer wäßrigen oder mit Wasser mischbaren Trägerflüssigkeit, die die dem carbonsauren Salz äquivalente Menge physiologisch verträglicher Säure enthält.
13. Mittel nach einem der Ansprüche 5 - 7, enthaltend als flüssigen Träger Ringer-Lösung oder Tyrode-Lösung und eine wäßrige Lösung von Maltose, Dextrose, Lac tose oder Galactose.	5	23. Mittel nach einem der Ansprüche 21 oder 22, enthaltend ein nichtionogenes Tensid, vorzugsweise ein Polyoxyethylenpolyoxypropyle-Polymeres, das gleichzeitig Viskositätserhöhend wirkt.
14. Mittel nach einem der Ansprüche 5 - 7, enthaltend als flüssigen Träger eine wäßrige Lösung von Glycerin, Polyethylenglykol oder Propylenglykollmethylether.	10	24. Mittel nach Anspruch 23, enthaltend ein Tensid, das aus Polyoxyethylenpolyoxypropyle-Polymere mit den Molekulargewicht 6800 bis 8975 oder 16250 oder 13300 oder das aus einem Polyoxyethylenfettsäureester besteht.
15. Mittel nach Anspruch 7, enthaltend Mikropartikel einer Mischung aus Butylstearat und Galactose in Wasser.	15	25. Mittel nach einem der Ansprüche 21 oder 22, enthaltend ein Tensid, das aus Polyoxyethylenstearaten oder aus Natriumlaurylsulfat oder Natriumdiocylsulfosuccinat besteht.
16. Mittel nach Anspruch 6, enthaltend Mikropartikel aus Galactose in Wasser.	20	26. Mittel nach Anspruch 21, enthaltend als Trägerflüssigkeit Wasser oder mit Wasser mischbare ein- oder mehrwertige Alkohole, physiologische Elektrolytlösung oder eine Infusionslösung oder deren Gemische.
17. Mittel nach Anspruch 6, enthaltend Mikropartikel aus Galactose in bis 20 %iger (Gewichtsprozent) wäßriger Galactose-Lösung.	25	27. Mittel zur Durchführung eines Verfahrens nach einem der Ansprüche 1 - 4 dadurch gekennzeichnet, daß die Mikrobläschen eine koalescente widerstandsfähige Oberflächenmembran aufweisen, in der eine Anzahl nicht toxischer und nicht antigener organischer Moleküle angeordnet ist und die ein Gas ausgewählter Zusammensetzung enthält, wobei der Durchmesser der Mikrobläschen nicht größer als 300 Micron und nicht kleiner als 0,5 Micron ist.
18. Mittel nach Anspruch 5, enthaltend Mikropartikel einer Mischung aus Polyethylenglykolsorbitanmonostearat und Galactose in physiologischer Kochsalzlösung.	30	28. Mittel nach Anspruch 27, dadurch gekennzeichnet, daß die Moleküle der Oberflächenmembran einen hydrophilen und einen hydrophoben Abschnitt aufweisen und daß deren hydrophiler Abschnitt radial von der Mitte eines Mikrobläschens fortgerichtet ist.
19. Mittel nach Anspruch 7, enthaltend Mikropartikel einer Mischung aus Ölsäure und Galactose in physiologischer Kochsalzlösung.	35	29. Mittel nach einem der Ansprüche 27 oder 28, dadurch gekennzeichnet, daß die Oberflächenmembran für die Mikrobläschen aus einer gellarbaren Zusammensetzung besteht.
20. Mittel nach Anspruch 6, enthaltend Mikropartikel aus Lactose in bis zu 25 %iger (Gewichtsprozent) wäßriger Lactose-Lösung.	40	30. Mittel nach Anspruch 29, dadurch gekennzeichnet, daß die gellarbare Zusammensetzung Gelantine ist.
21. Mittel zur Durchführung des Verfahrens nach mindestens einem der Ansprüche 1 - 4 gekennzeichnet durch eine flüssige Lösung mit Mikrobläschen bestehend aus	45	31. Verfahren nach mindestens einem der Ansprüche 1 - 4, mit einem Mittel nach mindestens einem der Ansprüche 5 - 30 zur Zerstörung biologischen Gewebes.
1. der Mischung von 0,01 bis 10 Gewichtsprozenten eines Tensides oder Tensidgemisches mit einer wäßrigen oder mit Wasser mischbaren Trägerflüssigkeit und	50	32. Verwendung eines Mittels nach mindestens einem der Ansprüche 5 - 30 zur Zerstörung von Tumorgewebe und/oder -zellen oder andersartiger pathologischer Gewebezellen
2. der Mischung von 0,5 bis 50 Gewichtsprozenten einer Viskositätserhöhenden Substanz oder eines Substanzgemisches in einer wäßrigen oder mit Wasser mischbaren Trägerflüssigkeit, wobei	55	
3. beide Mischungen getrennt oder vereinigt vorliegen.	60	
22. Mittel nach Anspruch 21, bestehend aus der Mischung von	65	
1. 0,01 bis 10 Gewichtsprozenten eines Tensides oder Tensidgemisches in einer wäßrigen oder mit Wasser mischbaren Trägerflüssigkeit, die 0,05 bis 5 Gewichtsprozenten eines physiologisch verträglichen carbonsauren Salzes enthält und		
2. der Mischung von 0,5 bis 50 Gewichtsprozenten einer Viskositätserhöhenden		

THIS PAGE BLANK (USPTO)

mittels Stoßwellen oder Ultraschall.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

THIS PAGE BLANK (USPTO)



⑫

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

⑬ Anmeldenummer: 88730268.5

⑮ Int. Cl.4: A 61 K 49/00
A 61 B 8/08

⑭ Anmeldetag: 02.12.88

⑯ Priorität: 02.12.87 DE 3741201

⑰ Anmelder: SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT Berlin
und Bergkamen
Müllerstrasse 170/178 Postfach 65 03 11
D-1000 Berlin 65 (DE)

⑯ Veröffentlichungstag der Anmeldung:
14.06.89 Patentblatt 89/24

⑲ Erfinder: Schlief, Reinhard, Dr.
Neue Strasse 21
D-1000 Berlin 37 (DE)

⑯ Benannte Vertragsstaaten: ES GR

⑳ Vertreter: Maikowski, Michael, Dipl.-Ing. Dr.
Xantener Strasse 10
D-1000 Berlin 15 (DE)

⑯ Tag des später veröffentlichten Recherchenberichts:
28.06.89 Patentblatt 89/26

④ Ultraschall- oder Stoßwellenarbeitsverfahren und Mittel zu dessen Durchführung.

⑤ Die Erfindung betrifft ein Stoßwellen- oder Ultraschallarbeitsverfahren bei dem mittels Stoßwellen- oder Ultraschallzeugern Stoßwellen oder Ultraschall in einem Medium erzeugt werden, in dem eine Wirkung erzielt werden soll, wobei diesem Medium ein Mittel zugesetzt wird, welches Mikrobläschen enthält oder erzeugt, die eine Wirkungsverstärkung der Stoßwellen oder des Ultraschalls herbeiführen und Mittel zur Durchführung des Verfahrens, wobei diese Mittel auch zur gezielten Zerstörung biologischer Gewebe mit Ultraschall und Stoßwellen verwendet werden können.



Europäisches
Patentamt

EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung

EP 88 73 0268

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betreff Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int. Cl.4)
X,D	EP-A-0 123 235 (SCHERING AG) * Ansprüche 1-13; Seite 5, Absatz 2; Seite 6, Absätze 1-3; Seite 7, letzter Absatz *	1-30	A 61 K 49/00 A 61 B 8/08
X,D	EP-A-0 122 624 (SCHERING AG) * Ansprüche 1-16; Seite 5, Absatz 2; Seite 6; Seite 8, Absatz 1 *	1-30	
X,D	EP-A-0 131 540 (SCHERING AG) * Ansprüche 1-6 *	1-6,10-30	
X,D	EP-A-0 077 752 (SCHERING AG) * Ansprüche 1-14; Seite 7, letzter Absatz; Seite 8, Absätze 1-3 *	1-30	
X	US-A-4 276 885 (RASOR ASSOCIATES) * Ansprüche 1-6 *	1-7,27-32	
X	DE-A-3 637 926 (SCHERING AG) * Ansprüche 1-4,12-37; Spalte 9, Absatz 1 *	1-30	
RECHERCHIERTE SACHGEBiete (Int. Cl.4)			
A 61 K A 61 B			
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt			
Recherchenort DEN HAAG	Abschlußdatum der Recherche 04-04-1989	Prüfer PEETERS J.C.	
KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE			
X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet	T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze		
Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie	E : älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist		
A : technologischer Hintergrund	D : in der Anmeldung angeführtes Dokument		
O : nichtschriftliche Offenbarung	L : aus andern Gründen angeführtes Dokument		
P : Zwischenliteratur	& : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument		

19 European Patent Office

11 Publication No.: 0 320 433
A2

12

EUROPEAN PATENT APPLICATION

21 Application No.: 88730268.5

51 Int. Cl.⁴: A 61 K 49/00
A 61 B 8/08

22 Application date: December 2, 1988

30 Priority: December 2, 1987 DE 3741201

71 Applicant: SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT

Berlin and Bergkamen

43 Publication date application:

Müllerstrasse 170/178 Postfach 65 03 11

June 14, 1989 Patent sheet 89/24

D-1000 Berlin 65 (DE)

84 Designated countries: ES GR

54 Ultrasound or impact wave technique and means for its implementation.

57 The invention concerns a impact wave or ultrasound technique in that by means of the impact wave or ultrasound process, impact waves or ultrasound are produced in a medium in which an effect would be achieved whereby a means is produced in this medium which contains or produces micro-bubbles that bring about an amplification effect of the impact waves or ultrasound and a means for implementation of the process, whereby these means can be used also for targeted ultrasound and impact wave destruction of biological tissue.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

